第10卷 增刊
1989年12月

动 物 学 研 究
ZOOLOGICAL RESEARCH

Vol. 10, Sup.
Dec., 1989

猴获得性免疫缺陷综合症 (SAIDS) 的研究概况

田保平 季维智　　Che-Chung Tsai
(昆明动物研究所)　　(华盛顿灵长类研究中心)

Michael K. Axthelm
(俄勒冈灵长类研究中心)

关键词：非人灵长类，猕猴属，猴艾滋病

猴的获得性免疫缺陷综合症，又称猴艾滋病（SAIDS）是一种由病毒引起的传染性免疫缺陷综合症（Henrickson 等，1983；Gardner 等，1985；King，1986；Adams，1987）。感染本病的猴子对外界致病微生物和寄生虫侵袭的抵抗力降低。临床上表现为顽固性腹泻、体重减轻、全身性淋巴腺病、脾肿大、贫血、慢性感染并对治疗不产生疗效反应、中性白细胞减少、淋巴细胞减少、坏死性口炎、腹膜后纤维瘤病等（Gardner 等，1985；Adams，1987）。通常这是一种致命性的疾病。严重地危害着猴群的健康、干扰着用猴子所进行的实验研究。美国的许多灵长类中心都不惜投入大量人力物力，开展对本病的研究。

一、SAIDS的病原：

到目前为止，与猴的获得性免疫缺陷综合症有关的病毒主要有三组：1. C型Oncornaviruses（STLV-I），与人的HTLV-I（Human T-cell lymphotropic virus）相类似；2.猴的Lantiviruses（SIV），与人的HIV（Human immunodeficiency virus）相似；3.猴的D型逆转录病毒（Gardner等，1985；King，1986，Daniel等，1984）。

STLV-I是一种从亚洲和非洲猴中分离到的病毒（Tsujimoto等，1985）。血清流行病学调查表明，好几种驯养的和野生的非人灵长类动物都感染这种病毒，但它们在临床上大都表现正常。最近，在一头患有与人类成年T细胞贫血症相似的自发性贫血症的非洲绿猴中，发现与人的HTLV-I关系密切的STLV-I病毒的自发性感染（Tsujimoto等，1985）。STLV-I与非人灵长类动物淋巴瘤的关系还不清楚。

SIV最初从驯养和野生的非洲绿猴和白顶白眉猴（*Cercocebus atys*）中分离得到

本文1989年7月17日收到，同年10月12日修回。

（Kanki 等，1985；Fultz等，1986）。这种病毒并不会使这两种猴产生临床可见的免疫缺陷症。但有趣的是用SIV感染亚洲产的猕猴属的动物时，则会使它们发生。

已经分离到的SIV不同型有：SIVmac（Daniel等，1985）、SIV_{Agm}（Kanki等，1985）、SIVsmm（Fultz等，1986；Lowenstine等，1986；Murphey-corb等，1986）、SIVmnc（Benveniste等，1988）。

由于SIV与人的艾滋病的病原之一（HIV-2）有密切关系，在病毒蛋白的N-末端，二者有90%氨基酸顺序是等同的（Benveniste，1988）。所以，把它用于人的艾滋病的病毒模型研究是最有前途的。

已有5种不同血清型的SRV被认识。SRV-1最早从加州和新英格兰灵长类中心分离到，并分别定名为SRV-1（Calif）和SRV-1（N Engl）(Marx等，1984；Daniel等，1984）。它们都与Mason-Pfizer猴病毒（MPMV），一种最早从一只自发性乳腺癌的恒河猴中分离到的病毒（Chopra等，1970）很相象，但在致病性方面又各有区别（Marx等，1984；Daniel等，1984；Desrosiers等，1985；Power等，1986；Sonigo等，1986）。将SRV-1（Calif）接种给实验动物后产生免疫抑制病并导致死亡。而SRV-1（N Engl）仅产生短暂性免疫抑制病。SRV-2，最早从俄勒岗和华盛顿灵长类中心被分离到，也被分别命名为SRV-2（Oregon）和SRV-2（Wash）(Marx等，1985；Henrickson等，1985)。除了免疫抑制和机会性感染外，SRV-2感染后的临床症状也表现得很特殊，即出现腹腔间质性肿瘤，也就是腹膜后纤维瘤（RF）(Giddens等，1985)。这种肿瘤，部分由上皮细胞组成，形状上相似于HIV的Kaposi's Sarcoma。SRV-3就是MPMV。SRV-4是加州灵长类研究中心从一只食蟹猴（*Macaca fascicularis*）中分离到的（Marx等，未发表的研究结果）。SRV-5是俄勒岗灵长类中心从购自中国的恒河猴中分离到的（Axthelm等，未发表的研究结果）。

从美国几家灵长类研究中心所暴发SAIDS的猴中所分离到的主要是SRV（Gardner等，1985；Adams，1987）。所以，SRV是SAIDS的主要病原。

二、易感动物：

Lowenstine等(1986）对在美国动物园或研究单位驯养的50种，分别属于20个属的非人灵长类动物进行了人的艾滋病毒HTLV-Ⅰ、HTLV-Ⅲ/LAV，和猴艾滋病毒SRV-1的血清学普查。他们的结果出人意料地发现僧长尾猴（*Miopithecus talapoin*）也有SRV-1的抗体。尽管如此，到目前为止，发现感染SRV病毒，并产生猴艾滋病的非人灵长类动物主要是猕猴属的动物。它们包括：恒河猴（*Macaca mulatta*）、印支短尾猴（*M. arctoides*）、豚尾猴（*M. nemestrena*）、食蟹猴（*M. fascicularis*）、日本猴（*M. fuscata*）、苏拉威西猴（*M. nigra*）、台湾猴（*M. cyclopis*）和戴帽猴*（*M. radiata*）（Adams，1987；Gardner等，1985）。

三、SAIDS的临床免疫、病理及与人AIDS比较：

SAIDS中所见到的主要免疫缺陷症是T细胞和B细胞的数量和免疫功能都进行性地减少和衰退（Gardner等，1985；King，1986）。具体表现为T_4和T_8细胞的数量减少、

* 为可疑发生猴艾滋病。

淋巴细胞对分裂素、刀豆素A（Con A）、植物血凝素（PHA）和美洲商陆促分裂素（PWM）的反应均降低；低蛋白血症、IgG、IgM、和IgA等免疫球蛋白在血清中的水平进行性降低、循环血液中的干扰素在病的后期测不出来、淋巴细胞活素(Lymphokine)的产量和功能均降低等（Gardner等，1985；Shiigi等，1985）。

在猴艾滋病中最有诊断价值的病理组织学变化就是所有淋巴组织中T—，B—细胞都严重衰竭（Gardner等，1985；Shiigi等，1985）。腋下淋巴结和腹股沟淋巴结肿大，病的早期可见发生中心的B淋巴细胞广泛增生，核着色淡，有分裂相。付皮质区的T淋巴细胞减少。中后期生发中心内的B淋巴细胞数量减少，有时可见在生发中心内粉红色的物质沉着（刚果红染色为阴性）。脾肿大2～5倍，切面可见小米粒大小的灰白色结节，镜检淋巴小结增生，中后期淋巴小节变小，脾髓和脾小梁周围有粉红色物质沉着（刚果红染色阴性）。骨髓增生，有时可见岛屿状的淋巴细胞集结。大多数幼猴的胸腺萎缩，镜检胸腺皮质区胸腺细胞和淋巴细胞数量减少。其余脏器均有不同程度的炎症反应。在华盛顿和俄勒岗的灵长类中心的艾滋病患猴中，还有特征性的后腹膜纤维肉瘤的病理变化（Gardner等，1985；Tsai等，1985）。

SAIDS和AIDS的异同点有：

（1）二种病都是由外源性的逆转录病毒引起的传染性和致死性的免疫缺陷综合症。

（2）二种病都表现出细胞和体液免疫的功能缺陷，但SAIDS中T细胞和B细胞都严重损耗，而没有AIDS前驱中所经常见到的T辅助/T抑制细胞的比例逆转。从这点看，SAIDS更接近于末期的AIDS。另外，虽然猴和人的艾滋病毒的危害都是针对免疫淋巴细胞，但SAIDS病毒并不象HTLV病毒那样局限于T辅助细胞。

（3）二种病的机会性感染和肿瘤的发生都是类同的，但SAIDS中，卡氏肺囊虫（*Pneumocystis carinii*）的感染较少见。

（4）AIDS中没有SAIDS中所见到的后腹膜纤维瘤和外周血的单核细胞异常。

综上所述，与人的AIDS相比，猴的SAIDS表现得更严重和急性，SAIDS病毒破坏的宿主免疫细胞种类也比AIDS病毒的多（Gardner等，1985；King，1986；Shiigi等，1985）。

四、疫苗的研制情况：

象人的艾滋病一样，对猴的艾滋病目前还没有比较好的治疗方法。因此，预防本病的发生，是减少对猴群危害的有效方法。

自Marx等（1986）报道用福尔马林灭活了的SRV-1病毒制做的疫苗对恒河猴有抗SRV-1感染地保护性免疫反应以来，许多学者都在想法研制抗其它型的猴艾滋病病毒的疫苗。Lüke等（1988）报道用SIV的表面糖蛋白gp130制备的一种胶粒性复合物，再与福氏佐剂乳化后，制备的疫苗和用吐温—乙醚提取的SIV_{AGm}疫苗，均能使被接种的恒河猴产生强抗体应答反应，用这两种疫苗进行的保护性免疫接种试验正在进行之中。Sutjipto等（1988）对8只恒河猴接种用Psoralen-Uv灭活的SIVmac疫苗，6个月后所有被免疫接种的动物全都产生抗核心蛋白和一种分子量为65-KDa蛋白的抗体，还有2只动物产生抗转移膜蛋白（Transmembrane protein）gp32的抗体，进一步地试验还在

进行。Hu等（1988）用DNA重组技术研制出对SRV-2/w的核膜糖蛋白有表达能力的V-SENV5疫苗，并对4只豚尾猴进行皮肤划痕接种。8周后，所有被接种的动物全都产生gp70和pzze的抗体。28周后对被免疫接种的动物和4只未经免疫接种的动物静脉接种SRV-2/w病毒，3周后，从对照组动物中分离出病毒，有1只动物发展成为SAIDS。而经免疫接种的动物，12周后仍然保持病毒阴性，以及抗gp70和pzze的特异抗体，临床表现也是正常的。

综上所述，针对个别血清型或毒株的疫苗研制，似乎是成功的。但由于实际中在猴群中感染SAIDS的往往不单只是1个血清型或毒株。所以，从分子结构上找到不同血清型的共同抗原结构，制备出能抗所有血清型的疫苗才是当务之急。最近，在美国俄勒岗灵长类研究中心已有人从事这方面的研究，可望不远的将来这种疫苗将会问世。

五、中国猴艾滋病的感染情况与研究现状：

从中国出口到美国俄勒岗灵长类研究中心的猴子的病毒分离和血清学调查情况看，中国的猕猴也有猴艾滋病病毒的感染，并且有其特殊的病毒血清型，即：SRV-5。在俄勒岗灵长类研究中心，SRV-5的病毒接种试验已经做过，被接种的动物均产生类似SAIDS的综合症。

国内吴小娴等（1988）曾报道过用从美国带来的SRV-1病毒感染Raji细胞的培养液，接种中国猕猴的情况。关于中国猕猴自发感染艾滋病毒的情况还未见到中国学者的正式报道。

自1983年以来，我们曾在昆明动物研究所的猴群中发现几例类似人的坏死性口炎的病例。根据Armitage等（1988）报道，坏死性龈炎是SRV所致的猴艾滋病的症状之一。在加州灵长类研究中心的SRV阳性的猴子中，约20％的SAIDS患猴有这种症状。目前，我们正在对昆明动物研究所的猴群进行猴艾滋病的普查。

参 考 文 献

吴小娴等 1988 猴艾滋病模型的建立（简报）中国医学科学院学报 10(4):305。

Adams, S. W. 1987 Simian T-lymphotropic viruses. *LAB Animal* March 33—39.

Benvaniste, R. E., Morton, W. R., Clark, E. A., Tsai, C. C., Ochs, H. D., Ward, J. M., Kuller, L., Knotl, W. B., Hill, R. W., Gale, M. J., and Thouless, M. E. 1988 Inoculation of baboons and macaques with simian immunodeficiency virus/Mne, a primate lentivirus closely related to human immunodeficiency virus type 2. *Journal of Virology* 62(6):2091—2101.

Daniel, M. S., King, N. W., Letvin, N. L., Hunt, R. D., Sehgal, P. K., and Desrosiers, R. C. 1984 A new type D retrovirus isolated from macaques with an immunodeficiency syndrome. *Science* 223:602—605.

Gardner, M. B., Marx, P. A. 1985 Simian acquired immunodeficiency syndrome. *Advances in Virol. Oncology* 5:57—81.

Henderson, L. E., Sowder, R., Smythers, G., Benveniste, R. E., Oroszlan, S. 1985 Purification and N-terminal amino acid seqence comparisons of structural proteins for retrovirus-D/Washington and Mason-Pfizer monkey virus. *Journal of Virology* 55:778—787.

Kanki, P. J., Alroy, J., Esser, M. 1985 Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-Ⅲ/LAV from wild caught African green monkeys. *Science* 230:951—954.

King, N. W. 1986 Simian models of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) a review. *Vet. Pathol*. 23:345—353.

Lowenstine, L. J., Pedersen, N. C., Higgins, J., Pallis, K. C., Uyeda, A., Marx, P., Lerche, N. W., Munn, R. J. Gardner, M. B. 1986 Seroepidemiologic survey of captive old-world primates for antibodies to human and simian retroviruses and isolation of a lentivirus from sooty mangabeys (*Cercocebus atys*). *Int. J. Cancer* 38:663—574.

Marx, P., Maul, D., Osborn, K., *et al*. 1984 Simian AIDS: isolation of a type D retrovirus and disease transmissiion. *Science* 223:1083—1086.

Marx, P., Pedersen, N. C., Lerche, N. W., Osborn, K. G., Lowenstine, L. J., Leckner, A. A., *et al*. 1986 Prevention of simian acquired immune deficiency syndrome with a formalin-inactivated type D retrovirus vaccine. *J. Virol*. 60:431—435.

Murphey-corb, M., Martin, L. N., Rangan, S. R. S., Baskin, G. B. Gormus, B. J., Wolf, R. H., *et al*. 1986 Isolation of an HTLV-Ⅲ-related retrovirus from macaques with simian AIDS and its possible origin in asymptomatic mangabeys. *Nature* (London) 321:435—437.

Shiigi, S. M., Wilson, B. J., *et al*. 1985 Virus-associated deficiencies in the mitogen reactivity in celebes black macaques (*Macaca nigra*). *Clinical Immunology and Immunopathology* 35:200—210.

Tsai, C. C., *et al*. 1985 Subcutaneous fibromatosis associated with an acquired immune deficiency syndrome in pig-tailed macaques. *Am. J. Pathol*. 120:30—37.